

北海道医療大学学術リポジトリ

恐怖記憶の消去における神経機構と情動障害に関する研究

著者	齋藤 靖弘
学位名	博士（薬学）
学位授与機関	北海道医療大学
学位授与年度	平成27年度
学位授与番号	30110乙第111号
URL	http://id.nii.ac.jp/1145/00010428/

論文要旨

恐怖記憶の消去における神経機構と情動障害に関する研究

平成 27 年度

齋藤 靖弘

【背景ならびに目的】

恐怖記憶の「獲得・固定・想起・消去」を司る恐怖記憶制御機構は、生体に備わっている防御機構の一つであり、扁桃体－海馬－大脳皮質を中心とする情動神経回路が重要な役割を担っている。また恐怖記憶の消去とは、時間の経過とともに恐怖記憶が減衰し恐怖体験を忘却することではなく、消去記憶という新しい記憶を獲得・形成していく過程であり、恐怖記憶と同様に「獲得・固定・想起」からなると考えられている。

近年、世界各地で起きている紛争やテロ、あるいは大震災などの自然災害により心的外傷後ストレス障害 (PTSD) の患者は増加の一途を辿っている。PTSD の病態の背景には、恐怖記憶制御機構の破綻が指摘されているが、その詳細は明らかではない。当教室ではこれまでに、PTSD で用いられる曝露療法を模した恐怖記憶消去プロトコル (Fig.) により、消去記憶の想起時において、げっ歯類特異的な恐怖関連行動であるすくみ行動が低下することを報告している (Judo et al., 2010)。

本研究は、脳の可塑性を利用した情動障害の新たな治療戦略を視野に、恐怖記憶の消去メカニズムを階層的調節機構という視点から明らかにすることを目的とした。連合記憶及び情動機能調節に重要な役割を果たしている海馬と皮質内側前頭前野 (mPFC) に着目し、ラットの恐怖関連行動を指標に、①覚醒下での電気生理学的解析、②細胞内分子機構の解析、③脳内微小灌流法を用いた神経伝達物質の定量による多元的解析を行った。また、PTSD 易罹患性と幼児期の心的外傷による情動神経回路の変容との関連性が示唆されていることから、④幼若期のストレスが成長後の恐怖記憶の消去過程に及ぼす影響についても検討を加えた。

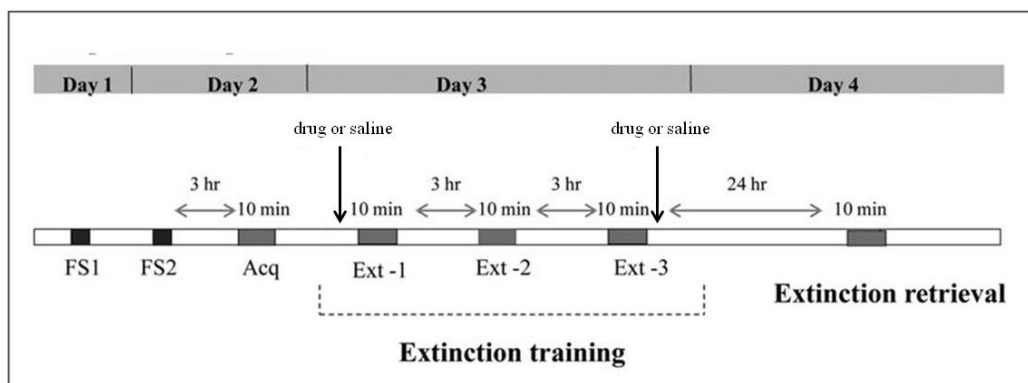


Fig. Experimental protocol of fear extinction.

【結果】

①覚醒下での電気生理学的解析

海馬歯状回領域では、恐怖記憶消去過程中シナプス伝達効率の指標である集合活動電位の振幅 (PSA) に有意な変化はみられなかった。海馬 CA1 領域では、3 回の消去試行を繰り返すことにより海馬 CA1 神経回路の PSA は徐々に増加し、3 回目の消去試行 (Ext-3) では約 150% まで増強した。このような長期増強様反応は消去試行を行わなかった群 (No-Ext 群) においてはみられなかった。一方、消去記憶の想起においては、Ext 群および No-Ext 群とも PSA の変化はみられなかった。mPFC では、消去試行時は有意な変化はみられなかったが、消去記憶の想起時には、Ext 群の PSA が有意に増強した。No-Ext 群ではこのような長期増強様反応がみられず PSA はむしろ減弱した。

②細胞内分子機構の解析

①で PSA に変化があった部位に関して、細胞内分子機構の活性化の指標として pERK/ERK の変化を検討した。海馬 CA1 では、消去試行前と比較すると、Ext-1, Ext-2, Ext-3 いずれにおいても pERK/ERK は有意に上昇した。また mPFC においては、消去記憶の想起後の pERK/ERK は、想起前に比較し有意に上昇していた。一方消去記憶の想起前後の海馬 CA1 と Ext-1, Ext-2, Ext-3 における mPFC の pERK/ERK で有意な変化はなかった。

③脳内微小灌流法を用いた内因性調節因子の解析

消去記憶の想起における mPFC の細胞外液中モノアミン濃度に関して検討を行った。消去試行を行った群では、行わなかった群と比較してドパミン濃度が消去記憶の想起時において有意に増加した。一方ノルアドレナリン濃度の変化はみられなかった。

④-1 幼若期ストレス負荷ラットを用いた解析

生後 3 週齢時にストレス負荷を行った群 (3wFS 群) では、海馬 CA1 の PSA に関して、消去試行時で幼若期ストレス非負荷群 (Non-FS 群) でみられたような長期増強様反応はみられなかった。mPFC の PSA に関しても、消去記憶の想起時に Non-FS 群でみられたような長期増強様反応はみられず、むしろ PSA は減弱した。消去過程における CA1 と mPFC の ERK 活性に関して、3wFS 群では消去試行ならびに消去記憶の想起いずれにおいても、有意な変化はみられなかった。Non-FS 群と 3wFS 群のノルアドレナリンおよびドパミン濃度変化を比較すると、Non-FS 群でみられたドパミン濃度の増加は 3wFS 群では認められなかった。

④-2 幼若期ストレス負荷ラットに対する薬物効果の解析

消去障害のみられた 3wFS 群にグルタミン酸 NMDA 受容体部分作動薬 D-サイクロセリン (DCS) を投与した群 (3wFS+DCS 群) では、DCS を投与しなかった 3wFS 群に比べ、有意なすくみ行動発現率の低下がみられた。消去試行時の海馬 CA1 の PSA ならびに消去記憶の想起時の mPFC の PSA は、Non-FS 群と同様、有意に増強した。しかしながら、Non-FS 群に対して DCS を投与した群 (Non-FS+DCS 群) では、3wFS 群と同様に消去障害がみられ、海馬 CA1 の PSA の長期増強様反応はみられなくなった。一方、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体刺激薬タンドスピロン (TAN) を投与した群 (3wFS+TAN 群) のすくみ行動発現率は 3wFS 群に比べ有意に低下し、消去障害は改善された。また、Non-FS 群に対して TAN を投与した群 (Non-FS+TAN 群) では、DCS 投与群と異なり、すくみ行動発現率に対する影響は認められず、消去試行における海馬 CA1 ならびに mPFC の PSA に関しても Non-FS 群同様、長期増強様反応がみられた。

【結語】

現在、PTSD の治療に用いられている曝露療法は、恐怖記憶の消去過程に焦点を当てたものであり、基本的には恐怖記憶の消去試行と同じ性質を有する。しかし、曝露療法は医療従事者・患者共に負担が大きいことから、薬物との併用療法など新たな治療法が模索されている。併用薬としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、アドレナリンβ-受容体遮断薬、グルタミン酸 NMDA 受容体部分作動薬 DCS などの報告があるが、その治療効果は充分とはいえず、結果④-2 に示したように、DCS については、むしろ恐怖を惹起するなど治療に逆行する可能性もある。一方、本研究において得られた、TAN が正常ラットに恐怖記憶の消去障害を引き起こすことなく 3wFS の消去障害を改善するという結果は、新たな併用薬物としての TAN の可能性を示唆するものである。今後、恐怖記憶制御機構のより詳細なメカニズムを、情動回路の階層的神経機構における可塑性という視点から追究することは、脳深部刺激療法や経頭蓋刺激療法を含めた恐怖記憶の消去障害を背景とする情動障害の新たな治療の糸口となるものと期待される。